

目 次

関節リウマチ患者の満足度向上のために必要なこと	松 下 功	1
結核既往患者に対してサリルマブが有効であった関節リウマチ3症例	斎 藤 雄 馬・他	3
関節リウマチ症例におけるエタネルセプトオリジネーターからバイオシミラーへの 切り替えの使用経験	須 藤 真 則・他	8
シクロホスファミドパルス療法が奏効した抗セントロメア抗体及び抗SSA/Ro抗体陽性の シェーグレン症候群による肺動脈性肺高血圧症の1例	結 城 真 広・他 ...	13



関節リウマチ患者の満足度向上のために必要なこと

金沢医科大学 リハビリテーション医学科

松下 功

近年、関節リウマチ（RA）の薬物治療が急速に進歩し、包括的寛解を目指すことができるようになってきた。しかし患者の満足度向上という観点で考えたときには、薬物療法のみでは不十分であり、リウマチ医は様々なアプローチを実践していく必要がある。

患者満足度の向上には何より疾患活動性を抑制することが重要である¹⁾。そのためには早期診断、早期薬物治療が重要であることは言うまでもない。早期に治療を開始することで早期に寛解に持ち込むことが可能となる²⁾。リウマチ医は2010ACR/EULAR RA分類基準を利用しRAの早期診断に努めるとともに、RAと診断したら直ちにRA診療ガイドライン2024の薬物療法治療アルゴリズムに沿った治療を開始する必要がある。

疾患活動性が寛解を維持していても、RAは常に再燃のリスクを有している。受診毎に関節所見を含めた複合疾患活動性指標（SDAIなど）を用いて病態を評価する必要がある。複合疾患活動性指標で詳細に評価することで、適切な治療を選択し細かな調整を実施することができ、患者の疾患活動性を持続的に抑制することが可能となる³⁾。

治療を行う際、共同意思決定（Shared Decision Making：SDM）のプロセスは重要であり、SDMは患者満足度に関連すると報告されている⁴⁾。SDMとは、医師側から一方的に話をし患者に選択してもらうことではなく、患者と医療提供者が共に参加して、患者が医療選択肢について理解し、自身の価値観や好み、ライフスタイルに基づいて最適な選択をするプロセスである。SDMには時間と労力がかかるが、患者が満足して治療を受けられるようにするためリウマチ医はSDMのプロセスを踏んだうえでRA治療に当たらなければならない。

疾患活動性をより低くコントロールすることは重要であるが、同時に費用対効果を高めることすなわちコストを抑えることも必要である。経済的負担をかけてしまうと治療に対する患者満足度は低下してしまう⁵⁾。薬物療法治療アルゴリズムにおけるPhase II以降の治療はとくにコストがかかるため費用対効果をあげる必要があり、バイオシミラーの使用が一つの選択肢になる。TNF阻害薬のオリジナルとバイオシミラーを比較した試験において、同等の臨床効果が確認されており⁶⁾、RA診療ガイドライン2024においても、先行バイオ医薬品と同様にバイオ後発品投与が推奨されている。また、phase II以降の治療で疾患活動性が持続的にコントロールできている場合は、生物学的製剤やJAK阻害薬の減量・期間延長を検討することも、費用対効果を高めることにつながる。

厳密な薬物治療に関わらず一定の割合で関節破壊が進行するRA患者が認められる。また患者の高齢化に伴い変形性関節症を併発し機能障害が残存する場合もある。RA診療ガイドライン2024における非薬物療法・外科的治療のアルゴリズムでは、関節機能障害が確認された場合phase Iとして関節注射やリハビリテーション治療などの保存的治療を行うことが

勧められている。

寛解・低疾患活動性を維持していた症例において限られた関節に滑膜炎が再燃することがある。このような場合ステロイドの関節注射は極めて有効であり、RA 診療ガイドライン 2024 においても条件付きではあるが関節注射は患者主観的評価を改善させる手法として推奨されている。筆者も薬物療法で tight control を実施したうえで、残存もしくは再燃した限局性の滑膜炎に対してステロイドの関節注射を実施し、長期間滑膜炎が鎮静化することを確認している。

リウマチ友の会から発行されているリウマチ白書 2020 によると、「RA のリハビリが充実した医療機関が増えること」や「個人にあったリハビリプログラムの作成」がそれぞれ 53.2%、47.5% の RA 患者で望まれており、リハビリテーション治療に対する期待の大きさがうかがい知れる。近年 RA 患者に対する運動療法は、従来の低負荷の運動ではなく比較的高負荷の強い運動が実施されており、HAQ や筋力、身体機能の改善が報告されている^{7,8)}。薬物療法により疾患活動性がコントロールできる現在においては、比較的高負荷の運動療法は実施可能であると考えられる。作業療法としては、姿勢や日常生活動作のアドバイス、関節保護指導などが行われるが、作業療法を取り入れることで、HAQ や AIMS-II、DAS などの改善効果が確認されている^{9,10)}。両療法ともに RA 診療ガイドライン 2024 において患者主観的評価を改善させ得る有効な治療法として強く推奨されており、患者満足度の向上のためにリハビリテーションアプローチをぜひ RA 治療に取り入れていきたい。

機能障害や変形が重度で非薬物療法 Phase I の治療が奏功しない場合は、それぞれの関節に対してエビデンスのある手術を選択し、適切なタイミングで手術を行い、臨床成績と患者満足度を向上させなければならない。疼痛が持続し、画像検査である程度進行した関節破壊が確認された場合は、身体機能が低下する前に手術療法を選択すべきである。RA 診療ガイドライン 2024 には、関節ごとの手術法について推奨文が掲載されており、ガイドラインを参考にして推奨される治療を実施する必要がある。

RA 患者の治療満足度を向上させ、ADL や QOL をさらに高めるためには、薬物療法を基盤にしながらも様々な側面からトータルマネジメントを実践していく必要があると考えている。SDM を実践し、複合疾患活動性指標を用いて T2T を継続して行い、薬物療法に非薬物療法のアプローチを組み入れることは楽な取り組みではないが、患者に向き合いながらコツコツとトータルマネジメントを継続していくことが患者満足度向上につながると筆者は信じている。

- 1) Taylor PC, et al. RMD Open. 2018; 4(1): e000615.
- 2) Nell VP, et al. Rheumatology (Oxford). 2004; 43(7): 906–914.
- 3) 松下 功, 他. 臨床リウマチ. 2017; 29: 261–268.
- 4) Lofland JH, et al. Patient Prefer Adherence. 2017, 18; 11: 947–958.
- 5) Fujiwara T, et al. Arthritis Res Ther. 2022; 24(1): 53.
- 6) Matsuno H et al. Ann Rheum Dis 2018; 77: 488–494.
- 7) Durcan, et al. J Rheumatol 2014; 41: 1966–1973.
- 8) Siqueira US, et al. Am J Phys Med Rehabil. 2017; 96: 167–175.
- 9) Macedo AM, et al. Arthritis Rheum. 2009; 61(11): 1522–30.
- 10) Tong E et al. Arch Rheumatol 2016; 31: 6–13.

結核既往患者に対してサリルマブが有効であった関節リウマチ3症例

斎藤雄馬¹⁾, 藤林孝義¹⁾, 柘植 峻¹⁾, 成瀬啓太¹⁾, 川崎雅史¹⁾, 大倉俊昭¹⁾, 嘉森雅俊²⁾

Key word : IL-6 inhibitor, Latent tuberculosis infection, Mycobacterium tuberculosis, Rheumatoid arthritis, Sarilumab

Abstract

Case 1: Woman aged 77- years, diagnosed with rheumatoid arthritis(RA). Case 2: Woman aged 69- years with RA. Case 3: Man aged 70- years with RA. All of them had an affection career of tuberculosis in the past. Because they showed worsening disease activity, they started Sarilumab (SAR). In all cases, latent tuberculosis (TB) infection was negative and RA disease activity was improved without the development of active TB after SAR administration.

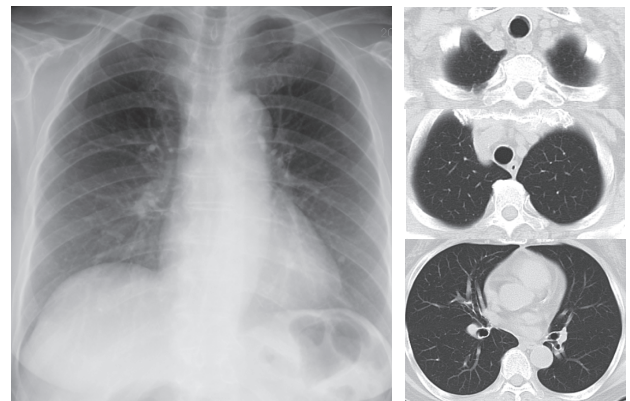
はじめに

本邦での2022年の結核罹患率(人口10万対)は8.2であり、結核低まん延国の水準である10.0以下に達した。日本の結核罹患率は、米国等他の先進国の水準に年々近づきつつあるが、依然として年間死亡者数は1000人を上回っている¹⁾。関節リウマチ(RA)の治療薬である生物学的製剤は、アメリカ食品医薬品局が1998年にインフリキシマブ(IFX)を既存治療に反応しないRA症例に対しての使用を認可したが、IFX投与後から結核発症患者が多発した²⁾。その後の調査で、TNF α を直接阻害する生物学的製剤では結核の再燃リスクを上昇させることが報告されている³⁾。現在のRAに対するTNF阻害薬使用の手引きでは、活動性結核を有する患者にはTNF α 阻害薬の使用は禁忌となっており、潜在性結核を有する患者にはイソニアジド(INH)の予防投与が必要とされている⁴⁾。一方、インターロイキン(IL)-6レセプターをターゲットとするサリルマブ(SAR)に関しては、添付文書上活動性結核を併発する場合は禁忌、既感染は投与注意となっているものの使用における明確な指針はない。また、結核既往患者に対するSARの安全性を検討した報告も少ない。今回我々は、SARを投与した結核既往患者3症例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 77歳女性、Stage III、Class II。X-47年頃にRA発症。小児結核により入院加療の罹患歴がある。イグラチモド(IGU)50mg/日、タクロリムス(TAC)2.5mg/日、プレドニゾロン(PSL)5mg/日で内服治療を継続していたが、X-1年頃より徐々に疾患活動性が悪化し、DAS28-ESR/SDAI: 7.52/52.7となり高疾患活動性となった。既往にネフローゼ症候群があり、両下腿浮腫を

認めることからメトトレキサート(MTX)の使用は控えていた。SAR投与前にツベルクリン反応を施行、発赤のみの12mmの発疹を認め弱陽性の結果であった。投与前の胸部X線検査、胸部CT検査では肺野に陰影を認めなかった(図1A、1B)。そのため、X年SAR 200mg/2週皮下注射を開始した。INHの予防投与は施行しなかった。治療経過を図2に示す。開始時にIGUは中止し、TACとPSLは継続とした。投与後4週から疾患活動性の改善を認め、12週時でDAS28-ESR/SDAI: 2.33/4.0とDAS28-ESR基準では寛解に到達した。その後も経過は良好でありPSLの漸減も可能であり5mgから1mgへ減量した。しかし、投与後60週頃より徐々に疾患活動性の上昇を認めて効果不十分と判断し、バリシチニブ(BAR)に変更した。経過中の結核の再燃は認めなかった。



A: 胸部X線検査

B: 胸部CT検査

明らかな異常陰影を認めない。 明らかな異常陰影を認めない。

図1. 症例1の胸部X線、CT検査画像

1) JA 愛知厚生連江南厚生病院 整形外科, 2) 豊橋整形外科向山クリニック, THREE CASES OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN WHICH SARILMAB WAS EFFECTIVE FOR PATIENTS WITH A HISTORY OF TUBERCULOSIS, YUMA SAITO et al : ¹⁾Department of Orthopaedic Surgery, Konan Kosei Hospital, ²⁾Department of Orthopaedic Surgery, Mukaiyama Clinic

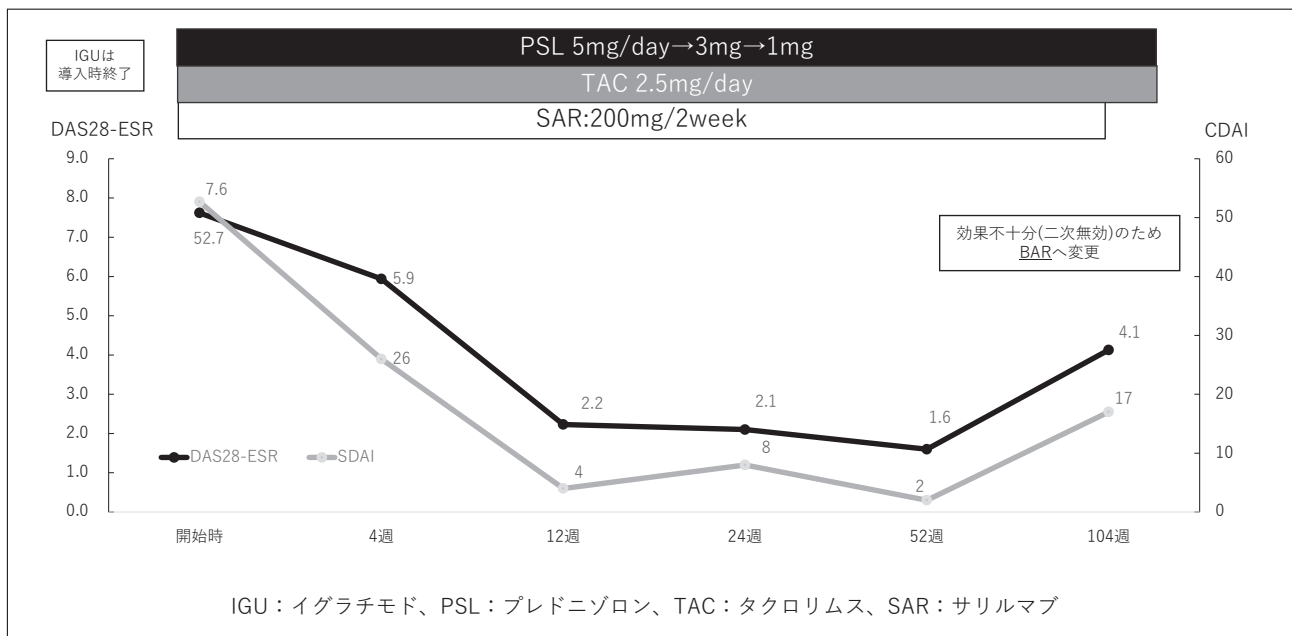
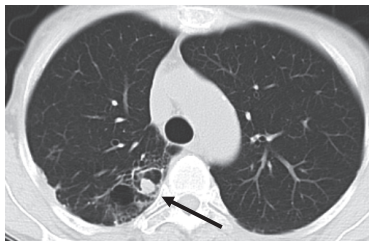


図2. 症例1のサリルマブ投与後から104週までの治療経過



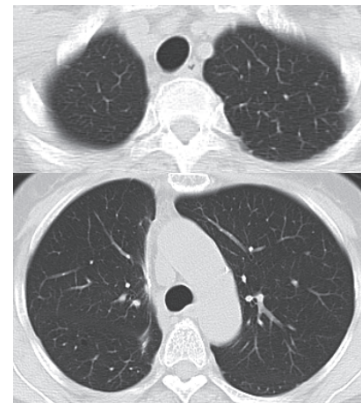
A: 肺アスペルギルス症罹患時の胸部CT検査

右下葉(黒矢印)に空洞病変を認める。



B: 胸部X線検査

明らかな異常陰影を認めない。



C: サリルマブ投与前の胸部CT検査

明らかな異常陰影を認めない。

図3. 症例2の胸部X線、CT検査画像

症例2; 69歳女性、Stage IV、Class II。X-4年にRA発症。24歳で肺結核を罹患、また肺アスペルギルス症により肺切除歴がある。IGU 50mg/日、TAC 2.5mg/日、PSL 5mg/日で内服治療を継続していたが、高疾患活動性が持続した。SAR投与直前のDAS28-ESR/SDAI: 6.05/33.0であった。投与前検査として結核特異性インターフェロン(IFN)γ(IGRA)検査を施行し陰性を確認した。以前には肺アスペルギルス症による空洞病変を認めていたが(図3A)、評価時の胸部X線検査、胸部CT検査では肺野に陰影を認めなかった(図3B、3C)。そのため、X年SAR 200mg/2週で開始した。INHの予防投与は施行しなかった。治療経過を図4に示す。IGUと

TACは投与時に中止し、PSLは継続とした。投与後から疾患活動性は改善を認め、12週時ではDAS28-ESR/SDAI: 3.08/7.0と低疾患活動性に改善した。PSLも漸減可能であり5mgから1mgへ減量したが、投与後24週頃より徐々に疾患活動性の上昇を認めていた。経過中はSAR投与を継続して、結核の再燃をはじめ有害事象は認めなかった。

症例3; 70歳男性、Stage I、Class II。X-1年にRA発症。50歳で肺結核の罹患歴があった。当初はMTX 10mg/週で内服治療を継続していたが、高疾患活動性が持続しSAR投与直前のDAS28-ESR/SDAI: 6.29/55.6であった。SAR投与前検査としてIGRA検査を施行し

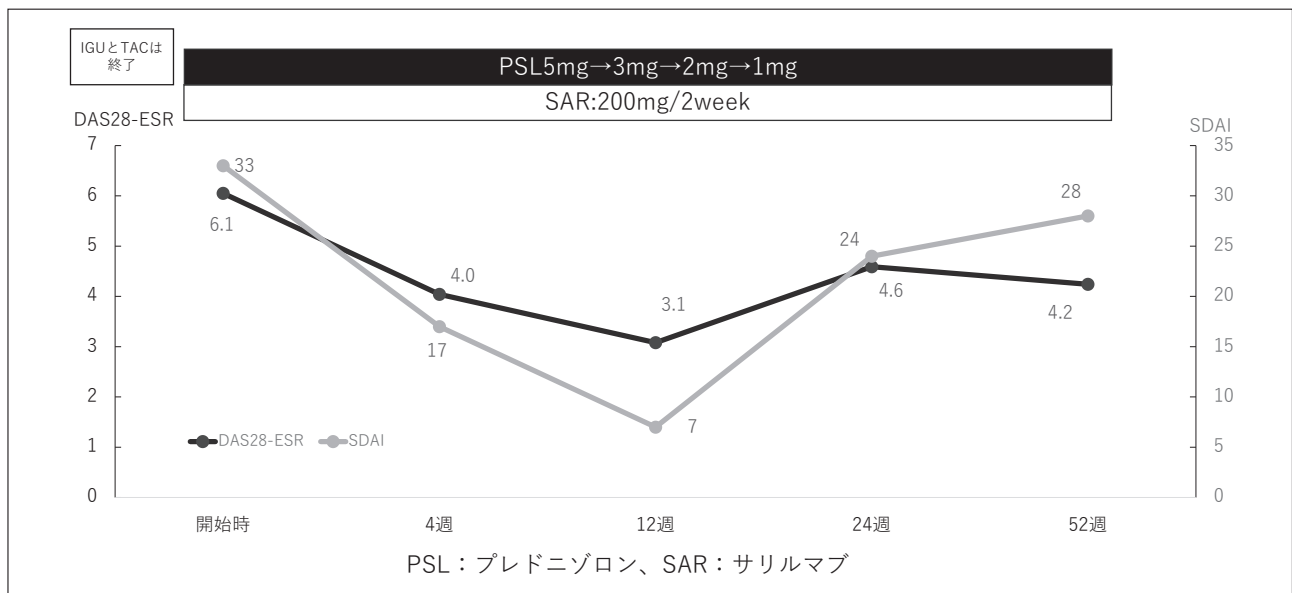
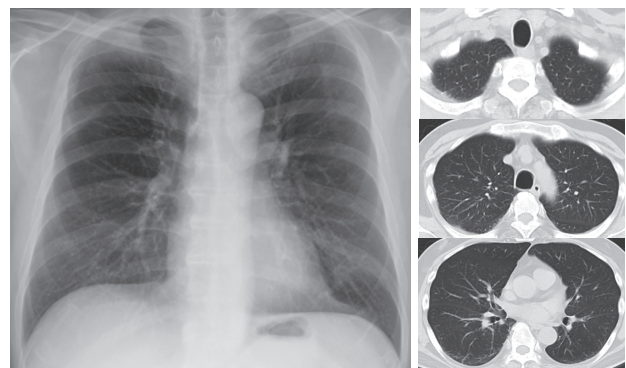


図4. 症例2のサリルマブ投与後から52週までの治療経過

陰性、また胸部X線検査と胸部CT検査でも陰影を認めなかった(図5A、5B)。X年SAR 200mg/2週で開始した。INHの予防投与は施行しなかった。治療経過を図6に示す。MTX併用で治療を開始したが、投与後6週時に肝機能障害を認めMTXを休薬した。その後12週時で肝膿瘍により入院加療を要したためSARを休薬した。肝膿瘍は血液培養検査、肝膿瘍排液から *Streptococcus intermedius* が検出され、グラム陽性球菌による細菌感染に対して抗生剤治療が施行された。肝膿瘍の改善後、24週時からSAR単剤で治療を再開し疾患活動性の改善を認めた。投与後1年でのDAS28-ESR/SDAI: 1.21/10.0とDAS28-ESR基準では寛解に到達した。経過中に有害事象として肝機能障害および肝膿瘍を認めたが、肺結核



A: 胸部X線検査
B: 胸部CT検査
明らかな異常陰影を認めない。 明らかな異常陰影を認めない。

図5. 症例3の胸部X線、CT検査画像

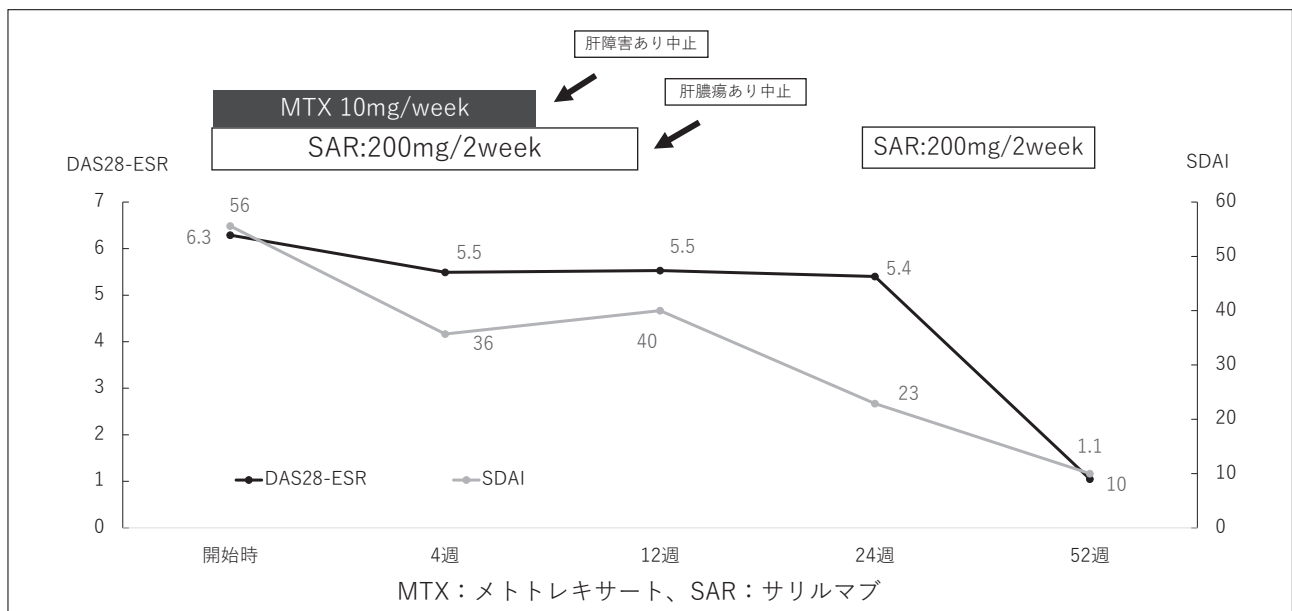


図6. 症例3のサリルマブ投与後から52週までの治療経過

の再燃は認めなかった。

考 察

結核既往のあるRA患者に対して、SARを使用し活動性結核を発症せずRA治療に有効であった3例を経験した。TNF α 阻害薬は広く使用されている生物学的製剤であるが、TNF α は結核菌感染などの細胞内感染に対する宿主の防御における重要なサイトカインでもある^{5,6)}。TNF α 阻害薬使用患者における結核感染の相対リスクは、1.5から17とする報告もある^{7,8)}。結核菌はマクロファージ内で増殖し、活性化されたマクロファージにより死滅する。肉芽腫の形成は結核感染の予防において重要であり、TNFが中心的な役割を果たすことが知られている⁹⁾。よって、TNFを阻害することによる肉芽腫形成の阻害が、TNF α 阻害薬で治療された患者の結核の再活性化の主なメカニズムであると考えられている¹⁰⁾。TNFとは対照的に、抗結核菌免疫反応におけるIL-6の役割は不明なままである¹⁰⁾。TNFが誘導するIFN- γ はTh1免疫反応に関係し、IL-6は主にTh2免疫反応に関係することが知られている¹¹⁾。実際のマウスでの報告では、抗TNF α 抗体を投与された結核菌感染のマウスの生存率と比較し、抗IL-6レセプター抗体を投与された結核菌感染のマウスでは生存率が高かった報告があり¹⁰⁾、IL-6阻害薬の結核感染に対する安全性が示唆されている。実臨床においては、本邦のTNF阻害薬使用の手引きでも、活動性結核を有する患者にはTNF α 阻害薬の使用は禁忌となっている⁴⁾。アバタセプト(ABT)は大規模調査の結果から、結核の感染リスクを増加させることはないという報告が存在し⁹⁾、米国リウマチ学会の2021年のガイドラインでは、ABTの非結核性抗酸菌患者における使用は他の生物学的製剤やJAK阻害薬より推奨されているものの、結核患者における使用は条件付きで推奨されるに留まっている¹²⁾。そのため、結核患者にどの生物学的製剤を使用すべきかに関する明確なコンセンサスはない。一方、IL-6阻害薬であるトシリズマブ(TCZ)に関しては、国際的なレジストリ調査から結核発症リスクと関連したデータは認められていない¹³⁾。また、本邦における市販御調査では、TCZを使用して24日後から4か月後の活動性結核の発生は3881例中4例に認め、22(10万人年)であった¹⁴⁾が、これはWHOが報告する日本における一般集団の結核罹患率と比較し差はなかった¹⁵⁾。また、TCZは単剤でも効果があるという報告が多数存在する¹⁶⁾ため、MTX使用困難な患者に対しても、有用な選択肢となる。今回は症例1で両下腿浮腫によりMTX使用が困難であり、TCZと同じIL-6阻害薬であるSARでも、同様の効果が期待できることと、皮下注製剤という投与方法の簡便さ(当院ではTCZは点滴製剤を採用)からSAR使用の根拠となった。

潜在性結核感染症(LTBI)に対するINH予防投与により、結核の発症を抑えることができるようになり標準治療となった。LTBIとは結核菌に感染しているが無症状である状態のことを指し、感染者の約5~10%が生涯で活動性結核を発症するリスクがあるとされ、高齢や免疫抑制治療を受ける場合にはそのリスクがより高くなる可能性がある¹⁷⁾。現在RAに対するIL-6阻害薬使用の手引きにおいて、問診や使用前のスクリーニング検査としてIFN γ 遊離試験またはツベルクリン反応・胸部X線検査を必須としている。そして結核既感染者、胸部X線検査で陳旧性結核に合致する陰影を有する患者、IFN γ 遊離試験あるいはツベルクリン反応が強陽性の患者はLTBIを有する可能性がある。その場合には、IL-6製剤開始3週間よりINH内服を6~9か月行うよう定めている¹⁸⁾。本症例では3例全てで過去に結核既往歴を認めた。問診を行ったが、結核感染から長時間経過や、小児期の感染であった症例などの理由から、正確で有効な情報を得ることが困難であった。そのため、SAR使用前の胸部X線所見、IFN γ 遊離試験またはツベルクリン反応試験に加えて胸部CT所見にて評価を行ったが、LTBIを疑う所見は認めなかった。そのため、すべての症例において結核感染歴はあるもののLTBIには該当しないと判断した。海外でのINHによる潜在性結核治療における何らかの肝障害の発生率は、概ね10~20%とされている¹⁹⁾。不必要な投与とならないよう各症例について十分に吟味し、全例でINH予防内服を行わずにSARを導入した。導入後、症例1では投与後12週時でDAS28-ESR/SDAI:7.52/52.7から2.33/4.0と疾患活動性の改善を認めDAS-28-ESR基準では寛解に達し、PSLの漸減も可能であった。症例2でも投与後12週時でDAS28-ESR/SDAI:6.05/33.0から3.08/7.0と疾患活動性が改善し、低疾患活動性に達した。症例3では投与後12週で肝膿瘍を罹患し休薬としたが、改善後から再開し、投与後52週時でDAS28-ESR/SDAI:1.21/10.0とDAS28-ESR基準では寛解に到達した。導入後も定期的な採血や胸部X線検査などのフォローを継続したが、観察期間内の活動性結核の発症は全症例で認めなかった。

結 語

結核既往のあるRAに対してSAR投与を行った3例を経験した。

投与前の潜在性結核の可能性を問診や各種検査で慎重に判断した結果、全ての症例でSAR投与後の活動性結核の発症を認めることなくRAの疾患活動性を改善することが出来た。

利益相反

なし

参考文献

- 1) 厚生労働省 2022年 結核登録者情報調査年報集計結果(令和5年11月2日修正)
- 2) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 Oct 11; 345(15): 1098-104. doi.
- 3) Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb; 50(2): 372-9. doi.
- 4) 一般社団法人日本リウマチ学会 関節リウマチに対するTNF阻害薬使用の手引き(2023年3月22日改訂版)
- 5) Roach DR, Bean AG, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002 May 1; 168(9): 4620-7. doi.
- 6) Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest*. 2009 May; 119(5): 1167-77. doi.
- 7) Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010 Oct; 36(4): 925-49. doi.
- 8) Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 15; 43(6): 717-22. doi.
- 9) Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, Schreiber R, Mak TW, Bloom BR. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995 Jun; 2(6): 561-72. doi.
- 10) Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, et al. Anti-IL-6 receptor antibody causes less promotion of tuberculosis infection than anti-TNF- α antibody in mice. *Clin Dev Immunol*. 2011; 2011: 404929. doi.
- 11) Diehl S, Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol*. 2002 Dec; 39(9): 531-6. doi.
- 12) Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl*. 2014 May; 91: 56-64. doi.
- 13) Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul; 73(7): 924-939. doi.
- 14) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec; 70(12): 2148-51. doi.
- 15) World Health Organization Global Tuberculosis Report 2012. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva:Resource Centre HTM/STB World Health Organization 2012.
- 16) Ogata A, Kato Y, Higa S, et al. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol*. 2019 Mar; 29(2): 258-267. doi.
- 17) Xie X, Li F, Chen JW, et al. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Aug; 47(4): 268-74. doi.
- 18) 一般社団法人日本リウマチ学会 関節リウマチに対するIL-6阻害薬使用の手引き(2023年3月22日改訂版)
- 19) Patterson JE. A Clinician's Guide to Tuberculosis. Michael D. Iseman; Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 448 pages. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2001; 22(5): 322-323. doi.

関節リウマチ症例におけるエタネルセプトオリジネーターから バイオシミラーへの切り替えの使用経験

須藤真則^{1,2)}, 伊藤 聡¹⁾, 高村紗由里^{1,2)}, 成田一衛²⁾, 石川 肇¹⁾

Key word : Rheumatoid arthritis, Etanercept, Biosimilar, Supply shortage

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of etanercept biosimilar (ETN-BS) therapy in the treatment of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: This was a retrospective, observational study. Fourteen patients diagnosed with RA who received ETN-BS at the Niigata Rheumatic Center between 2019 and 2023 were included in the study. The patients were switched from etanercept originator (ETN-OR) to ETN-BS. We investigated the patient characteristics from 0 to 48 weeks after ETN-BS administration.

Results: No side effects were observed following the ETN-BS administration. There were no significant differences in either the clinical or laboratory findings during the study period. One patient experienced a relapse 36 weeks after the start of ETN-BS administration.

Conclusions: ETN-BS therapy may be a valid treatment method for patients with RA who are switched from ETN-OR to ETN-BS.

緒 言

エタネルセプト (ETN) は関節リウマチ (RA) の治療に 1998 年に米国で承認されて有効性が確認された Tumor necrosis factor 阻害薬 (TNF 阻害薬) であり^{1,2)}、ETN の先行品 (ETN-OR) は 2004 年に我が国で承認された³⁾。ETN のバイオ後続品 (ETN-BS) の有効性、安全性についても報告されている³⁻¹¹⁾。RA 治療において、他の生物学的製剤と同じ位置付けで TNF 阻害薬としての BS の選択も推奨されており¹²⁾、既報では ETN-BS が安全性、有効性、忍容性、免疫原性、安全性の点で ETN と非常に類似し代替品として有効であると指摘されている³⁻⁶⁾。また国内で ETN-BS への切り替えでノセボ効果も見られず、ETN-BS の機器を安全に使用し継続した報告もある^{7,8)}。生活保護法の改正により、平成 30 年 10 月 1 日から、被保護者である患者の方について、医師又は歯科医師が医学的知見に基づいて後発医薬品を使用することができると認められた場合は、原則として後発医薬品が給付されることになった (生活保護法第 34 条第 3 項)。生物学的製剤の後発品に当たる BS もこの後発医薬品の中に含まれるという答弁が国会でなされており (第 196 回国会、答弁書第 24 号)、生物学的製剤も原則として BS が給付されることになった。

一方、販売されているメーカーによる有効性の違いは

ないが、針の穿刺部位反応、全身の掻痒感など有害事象に違いがあることも指摘されている⁹⁾。また、アダリムマブ (ADA)-BS、ETN-BS へのスイッチ後の有害事象や再燃の報告例もある^{10,11)}。

目 的

本研究では、当院で ETN-OR から ETN-BS に変更した RA 症例の臨床経過を後方視的に調査し、その有用性と問題点を検証することである。

方 法

本研究は当施設倫理審査委員会の承認を得た、単施設後方視的観察研究 (2023-028) であり、患者からの同意はオプトアウトにより取得した。米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準^{12,13)}を満たし、当院で 2019 年から 2023 年に ETN-OR から ETN-BS (後続 1 (ETN-BS1) 10 例、後続 2 (ETN-BS2) 4 例) へ切り替えた RA 14 症例について患者背景、ETN-BS 開始後の有害事象を調べた。また、0、12、24、48 週時における C-reactive protein (CRP)、rheumatoid factor (RF)、matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)、28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR)、clinical disease activity index (CDAI)、health assessment

¹⁾新潟県立リウマチセンターリウマチ科, ²⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学分野, SWITCHING FROM ETANERCEPT ORIGINATOR TO ETANERCEPT BIOSIMILAR FOR THE RA TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS, MASANORI SUDO et al : ¹⁾Department of Rheumatology, Niigata Rheumatic Center, ²⁾Division of Clinical Nephrology and Rheumatology Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

questionnaire (HAQ)、methotrexate (MTX) の投与量、prednisolone (PSL) の投与量を比較した。連続変数データは全て中央値で表示した。

統計検定はKaplan-Meier法、Wilcoxon符号付順位和検定、反復測定分散分析を施行してデータを解析した。p値<0.05を統計的に有意とみなし、EZRを用いて解析を実施した¹⁴⁾。

結 果

対象患者14例について、ETN-BS開始時の患者背景を表1に示す。ETN-BS開始時の年齢中央値 63.0歳、女性9例(64.3%)だった。症例の経済的状況は、保険診療で経済的困窮があった症例が6例(42.9%)、身体障害者1級が2例(14.3%)、身体障害者2級が4例(28.6%)、身体障害者3級が2例(14.3%)であり、全症例が主治医からより安価なETN-BSがあることを説明された。また厚生労働省から変更が推奨された生活保護者はいなかったが、自身で支払うことのない身体障害者は、BSに変更することによる医療費の軽減に全員同意し、ETN-ORからETN-BSへ切り替えられた。ETN-BSの投与量はETN-BS 50mg/週が10例、ETN-BS 25mg/週が3例、ETN-BS 25mg/2週が1例だった。ETN-BSの導入時の生物学的製剤の治療歴は、ETN-ORがファーストバイオだった症例が6例(42.9%)、ETN-ORが2剤目でインフリキシマブ(IFX)から切り替えた症例が5例(35.7%)、ADAから切り替えた症例が1例(7.1%)、ETN-ORが3剤目でIFX、ADAから切り替えた症例が1例(7.1%)、ゴリムマブ、アバタセプトから切り替えた症例が1例(7.1%)だった。

表1. ETN-BS開始時の患者背景

年齢[歳]	63.0 (52.8-66.5)
女性[n(%)]	9 (64.3)
罹病期間[年]	12.5 (10.3-14.8)
RF陽性例[n(%)]	10 (71.4)
APCA陽性例[n(%)]	10 (71.4)
ETN-BS1/ETN-BS2[n(%)]	10 (71.4) / 4 (28.6)
症例の経済的状況[n(%)]	保険診療、経済的困窮あり 6 (42.9) 身体障害者1級 2 (14.3) 身体障害者2級 4 (28.6) 身体障害者3級 2 (14.3)
ETN-BS投与量[n(%)]	50mg/週 10 (71.4) 25mg/週 3 (21.4) 25mg/2週 1 (7.1)

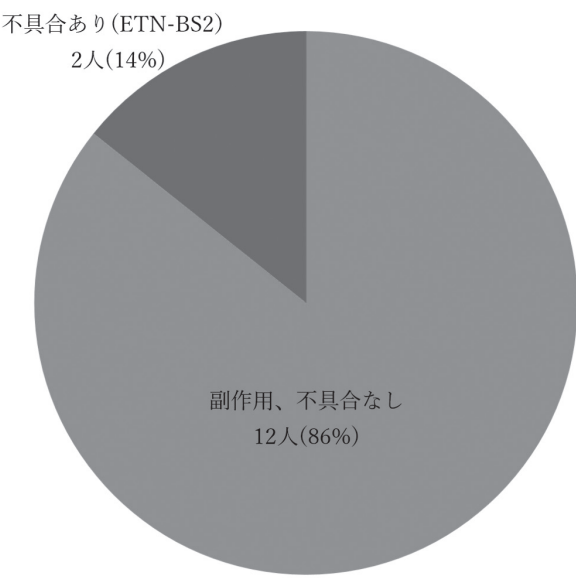
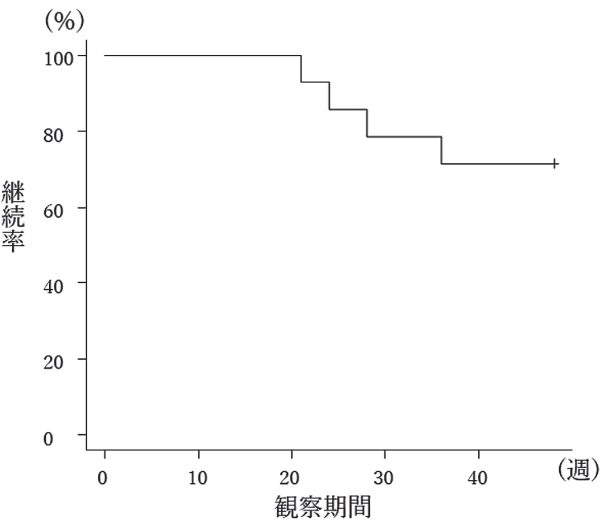


図1. 副作用、装置の不具合の割合



中断理由	症例数
針の不具合で液漏れ	2例 (ETN-BS2)
二次無効	1例 (ETN-BS2)
他医紹介	1例(ETN-BS1)

図2. 観察期間でのETN-BSの継続率と中断理由

ETN-BS使用中の副作用、装置の不具合の割合について図1に、観察期間でのETN-BSの継続率と中断理由について図2にそれぞれ示す。観察症例でETN-BSによる注射部位反応などの副作用は見られなかった。ETN-BS2の針の不具合による液漏れが2例見られた。ETN-BSの48週時の継続率は71.4%だった。ETN-BS中断の理由は針の不具合での液漏れ2例、観察期間内の二次無効1例、他医紹介1例だった。

続いて、ETN-OR導入時とETN-BS切り替え時での各評価項目の比較を表2に、ETN-BSの脱落例を除い

表2. ETN-OR導入時とETN-BS切り替え時の比較

	ETN-OR 導入時	ETN-BS 切り替え時	p 値
CRP (mg/dL)	1.50 (0.32-3.90)	0.14 (0.05-0.18)	0.020*
RF [IU/mL]	38.0 (13.0-313.0)	28.5 (10.8-76.8)	0.173
MMP-3 [ng/mL]	190.6 (84.9-278.3)	68.7 (56.4-118.1)	0.020*
DAS28-ESR	5.8 (4.5-6.3)	2.8 (2.0-3.7)	0.011*
CDAI	29.4 (13.2-45.0)	6.5 (1.2-10.0)	0.004*
HAQ	0.3 (0.2-0.5)	0.13 (0-0.8)	1
MTX [mg/週]	6.0 (3.0-8.0)	5.5 (0-7.8)	0.944
PSL [mg/日]	4.0 (0-5.0)	0.3 (0-2.4)	0.025*

* : p<0.05、データは中央値（四分位範囲）で表示。

CRP: C-reactive protein, RF: rheumatoid factor, MMP-3: matrix metalloproteinase-3, DAS28-ESR: 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate, CDAI: clinical disease activity index, HAQ: health assessment questionnaire, MTX: methotrexate, PSL: prednisolone.

表3. ETN-BS切り替え後0、12、24、48週での比較

	0 週	12 週	24 週	48 週	p 値
CRP (mg/dL)	0.14	0.08	0.08	0.08	0.449
RF [IU/mL]	28.5	29.0	44.0	35.0	0.457
MMP-3 [ng/mL]	68.7	65.3	82.9	102.0	0.363
DAS28-ESR	2.80	2.78	2.10	1.75	0.190
CDAI	6.5	5.8	4.2	3.8	0.060
HAQ	0.13	0	0.32	0.13	0.349
MTX [mg/週]	5.5	4.5	5.0	7.0	0.703
PSL [mg/日]	0.3	0.25	0	0	0.137

反復測定分散分析、データは中央値で表示。

CRP: C-reactive protein, RF: rheumatoid factor, MMP-3: matrix metalloproteinase-3, DAS28-ESR: 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate, CDAI: clinical disease activity index, HAQ: health assessment questionnaire, MTX: methotrexate, PSL: prednisolone.

たETN-BS切り替え後0、12、24、48週時時点での各評価項目の比較を表3にそれぞれ示す。ETN-OR導入後に中央値115（71.5-137.5）ヶ月でETN-BSに切り替え、ETN-ORの使用によりCRP、MMP-3、DAS28-ESR、CDAIは有意に改善し、PSLの投与量は有意に減量された。RF、HAQ、MTXの投与量に有意差はなかった。また、ETN-BSに切り替えて0-48週までの観察期間にCRP、RF、MMP-3、DAS28-ESR、CDAI、HAQ、MTXの投与量とPSLの投与量でそれぞれ有意差はなかった。

最後に、観察期間内の36週でRAの再燃が見られた1例について報告する。症例は62歳男性、2004年発症のRA症例であり、身体障害者3級であった。MTX 6mg/週で加療が行われ、2005年IFXを導入したがアナフィラキシーショックを発症して中止し、ETN-ORを開始して寛解し、MTXは漸減中止された。2020年6月ETN-OR単剤で寛解維持し、CRP0.07mg/dL、RF 79 IU/mL、MMP-3 47.6ng/mL、DAS28-ESR 2.63、CDAI 1.2、HAQ 0で安定していた。ETN-BS導入までの罹病期間は15年であり、2020年9月にETN-BS2へ切り替え

た。ETN-BSへの切り替え後に徐々に関節痛症状が増悪し、ETN-BS導入36週でCRP 0.15mg/dL、RF 151IU/mL、MMP-3 87.4ng/mL、DAS28-ESR 3.15、CDAI 5.4まで悪化し、RAの再燃が疑われETN-BSからETN-ORに変更した。しかし、2021年12月にCRP 4.57mg/dL、RF 553 IU/mL、MMP-3 985.9ng/mL、DAS28-ESR 7.15、CDAI 37.6、HAQ 1.13まで悪化し、RAの再燃と診断され、トファシチニブ(TOF)10mg/日に切り替えた。TOF切り替え96週間後にはCRP0.04mg/dL、RF 244 IU/mL、MMP-3 77.2ng/mL、DAS28-ESR 3.53、CDAI 10.6、HAQ 0まで改善した。

考 察

今回、当院のETN-ORからETN-BSへ切り替えた症例の臨床経過に着目し、ETN-BSの有用性について検証した。ETN-BS使用症例では、ETN-BS2で針の不具合による液漏れが2例見られたが、ETN-BS1、ETN-BS2共に感染症や注射部位反応などの有害事象は生じなかった。ETN-ORで有意に疾患活動性が改善し、PSLが減量されていた症例でETN-BSに切り替え、再燃によりETN-BSを中断した症例を除いた症例での検討では、観察期間内でETN-BS切り替え後も疾患活動性の再燃は見られず、PSL、MTXの投与量に有意差は見られなかった。

以上の結果より、高疾患活動性のRA症例に対してETN-ORで疾患活動性を改善してからETN-BSへの切り替えは、RAの疾患活動性を再燃させずに治療費を安くして継続できる可能性があると考えられた。しかし今回の研究では観察期間内にRAの再燃が疑われた1例があり、ETN-BSへの切り替えが長期間有効であるかは今後の検討を要すると考えられた。また今回の研究の対象症例ではないが、関連病院の80代女性のRA症例でETN-ORをETN-BS2に変更し、再燃しETN-ORに戻したが無効で、TOFへの変更で寛解になった症例も経験した。ETN-BSに変更した場合に、ETN-ORに戻してもレスキューできない症例が存在するため、BSへの変更時はそこまで考慮しておく必要があると考えられた。伊藤らはPRESERVE試験¹⁵⁾やPRECEPT試験¹⁶⁾の結果に着目し、コスト削減のために低疾患活動性、あるいは寛解を得た後のETN減量が目指せることを説明してETN-ORの導入を行っており¹⁷⁾、また近年実臨床でのETN-ORと比較したETN-BSの有効性についての報告も散見される^{18, 19)}。本研究では6例(43%)が経済的理由で、8例(57%)が身体障害者でETN-BSに切り替えていた。ETN-ORで経過が安定している症例に対し、経済的理由を考慮してのETN-BSでの加療継続が可能であると説明することができると考えられた。

一方、本研究においてETN-BS2で液漏れの不具合が出て48週未満で中断している症例が2例あった。ETN-

BS2販売会社は2020年10月13日全国12件の液漏れ発生を報告し、その後2020年11月に針先形状変更の案内を発表したが、新型コロナウイルスによる原薬供給不足のため、一時出荷を停止した。その後、2024年7月19日までに追加で9件の液漏れ発生(内6件で針先の曲がり認める)が報告され、ETN-BS2で合計21件の液漏れの発生が確認された。こちらの事象は特定ロットに偏ったものではなく、また製造工程では針先の変形に影響のある工程は無く変形の生じた時期や原因は不明となっていた。本研究の観察期間外で新型コロナウイルスの影響で供給不足が発生したことよりETN-ORへ変更している症例がETN-BS1で1例、ETN-BS2で1例、合計2例観察されており、今後の供給の安定がETN-BS使用の課題であると考えられた。

結 語

高疾患活動性のRA症例に対する生物学的製剤の治療で、ETN-ORからETN-BSへの切り替えは疾患活動性を再燃させずに有効に加療を継続できる有効な治療選択肢の一つである可能性があると考えられる。ただしETN-BSに変更して再燃する症例も見られ、注意する必要があると考えられる。また、ETN-BSの安定供給が望まれる。

利益相反

なし

参考文献

- 1) Lee JH, Slifmann NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2565-70.
- 2) Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
- 3) Matsui T, Umetsu R, Kato Y, et al. Age-related trends in injection site reaction incidence induced by the tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors etanercept and adalimumab: the Food and Drug Administration adverse event reporting system, 2004-2015. *Int J Med Sci* 2017; 14 (2): 102-109.
- 4) Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* 2018; 10: 433-445.
- 5) Pelechas E, Drosos AA. Etanercept biosimilar SB-4. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19: 173-179.
- 6) Kearsley-Fleet L, Rokad A, Tsoi MF, et al. Etanercept

- originator versus etanercept biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis as a first biologic: results from the BSRBR-RA. *Rheumatology (Oxford)* 2023; 62: 3849-3857.
- 7) Matsubara T, Katayama K, Sagawa A, et al. Investigation of treatment continuity, usefulness, and nocebo effect in switching from the original etanercept to its biosimilar in patients with rheumatoid arthritis: A JET observational study in Japanese clinical practice. *Mod Rheumatol* 2024; 34: 307-312.
- 8) 平野裕司, 大野祐輔. 関節リウマチにおけるエタネルセプト先行品から後続品への変更による疾患活動性、身体機能、自己注射デバイスの患者報告アウトカムへの影響. *臨床リウマチ* 2022; 34: 298-306.
- 9) 松野博明. 関節リウマチ患者におけるエタネルセプトバイオシミラーから別のバイオシミラーへ切り替えた場合の有効性と安全性. *臨床リウマチ* 2020; 32: 245-250.
- 10) 伊藤 聡. 関節リウマチにおける生物学的製剤選択の基準. *臨床リウマチ* 2022; 34: 16-33.
- 11) 伊藤 聡, 船村 啓, 阿部麻美. 日本人リウマチ性疾患患者における組み換え帯状疱疹ワクチンの, 安全性と疾患活動性に及ぼす影響についての検討. *臨床リウマチ* 2023; 35: 64-76.
- 12) Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685-699.
- 13) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 : 1580-1588.
- 14) Kaneda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-458.
- 15) Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 918-929.
- 16) Tada M, Koike T, Okano T, et al. Comparison of joint destruction between standard- and low-dose etanercept in rheumatoid arthritis from the Prevention of Cartilage Destruction by Etanercept (PRECEPT) study. *Rheumatology (Oxford)* . 2012; 51: 2164-2169.
- 17) 伊藤 聡. 寛解後のTNF阻害薬減量・中止は可能か. *臨床リウマチ* 2018; 30: 199-209.
- 18) Giordano D, et al. Biosimilar versus originator etanercept: a real-life clinical study 2022; 157 (4) : 318-324.
- 19) Kearsley-Fleet L, et al. Etanercept originator versus etanercept biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis as a first biologic: results from the BSRBR-RA 2023; 62 (12) : 3849-3857.

シクロホスファミドパルス療法が奏効した抗セントロメア抗体及び抗SSA/Ro抗体陽性のシェーグレン症候群による肺動脈性肺高血圧症の1例

結城真広, 原間紀美絵, 伊藤遼介, 渡邊 萌, 間瀬央子, 窪田総一郎, 小林義照, 花井俊一朗, 中込大樹

Key word : pulmonary arterial hypertension, anti-centromere antibody, Sjögren's syndrome, immunosuppressive therapy, intra-venous cyclophosphamide

Abstract

Here, we present a 87-year-old Japanese woman with pulmonary arterial hypertension (PAH) due to anti-centromere antibody and anti-SSA/Ro antibody double positive Sjögren's syndrome (SS). She was treated with 40 mg/day of prednisolone and intravenous cyclophosphamide (IVCY) therapy and improved significantly. Extra-glandular manifestations of primary SS often include peripheral airway involvement and interstitial lung disease, but there are increasing reports in recent years of PAH complicating SS. There is no established treatment for PAH associated with SS, although the use of multiple immunosuppressive agents has been suggested to improve prognosis. In the present study, we report a case of PAH associated with SS, in which oral glucocorticoids and IVCY were successfully used.

緒 言

原発性シェーグレン症候群(primary Sjögren's syndrome : pSS)の腺外症状として、末梢気道病変や間質性肺疾患が多いが、肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension : PAH)を合併する報告が近年増加しつつある。SSに合併したPAHに対する確立された治療法はないが、複数の免疫抑制剤の使用が予後改善に寄与することも示唆されている。今回、抗セントロメア抗体及び抗SSA/Ro抗体陽性のSSに合併したPAHに対して、ステロイド内服とシクロホスファミド間欠大量静注療法(intravenous cyclophosphamide : IVCY)が著効した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：87歳 女性

主訴：呼吸困難

現病歴：入院1か月前より労作時の息切れを自覚し前医を受診した。受診時の安静時SpO₂は90%と低値であり、経胸壁心エコー検査で高度三尖弁逆流が認められ、推定収縮期肺動脈圧は80-90mmHgと著明な高値を示した。胸部造影CT検査では明らかな肺動脈血栓はなく、右心カテーテル検査(right heart catheterization ; RHC)では平均肺動脈楔入圧(meanPAWP)は8mmHgと基準範囲であったが、安静時平均肺動脈圧(mean PAP)が40mmHgと高値であり、肺高血圧症と診断された。血液検査で抗核抗体(ANA)320倍と陽性であり、結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症(connective tissue disease-associated

pulmonary arterial hypertension ; CTD-PAH)が疑われたため精査を目的に当科に紹介された。

既往歴：原発性胆汁性胆管炎、高血圧。

生活・社会歴：喫煙歴なし、ビール350mL/日。

家族歴：特記事項なし。

内服薬：ニフェジピン 40mg/日、イミダプリル 5mg/日、ウルソデオキシコール酸 400mg/日、トリアゾラム 0.25mg/日、フロセミド 20mg/日。

入院時現症：身長 149.5cm、体重 51.7kg、BMI 23.1、体温 36.4℃、血圧 128/72mmHg、心拍数 58bpm/min・整、SpO₂ 93%(室内気)

頭頸部：眼瞼結膜貧血なし、口腔内乾燥あり、頸部リンパ節腫脹なし、甲状腺腫大圧痛なし

胸部聴診：胸骨左縁で汎収縮期雑音、肺性II音の亢進あり、肺野ラ音なし

四肢：両側下腿に圧痕性浮腫あり、関節炎なし、皮膚硬化なし、レイノー現象なし、毛細血管拡張なし、色素沈着および脱失なし、皮膚石灰沈着なし、爪上皮出血点なし、爪上皮延長なし、舌小帯短縮なし

血液検査所見：[血算]白血球 6110/ μ L、Hb 14.8g/dL、Ht 45.3%、血小板数 18.1万/ μ L、PT-INR 1.69、[生化] Alb 4.5g/dL、T-Bil 0.5mg/dL、ALP 222U/L、 γ -GT 34U/L、LDH 232U/L、AST 45U/L、ALT 43U/L、BUN 14.7mg/dL、Cr 0.59mg/dL、eGFR 72mL/min、UA 7.0mg/dL、CK 42U/L、CRP 0.26mg/dL、Na 140mEq/L、K 4.3mEq/L、Cl 101mEq/L、KL-6 279U/mL、HbA1c 5.8%、血糖値 90mg/dL、BNP 61.7pg/mL、[血清免疫]

山梨大学医学部附属病院 リウマチ膠原病内科, A CASE OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION DUE TO ANTI-CENTROMERE ANTIBODY AND ANTI-SSA/RO ANTIBODY DOUBLE POSITIVE SJÖGREN'S SYNDROME TREATED WITH INTRA-VEINUS CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY, MASAHIRO YUKI et al : Department of Rheumatology, University of Yamanashi Hospital

CH50 >60.0U/mL、C3 125mg/dL、C4 27mg/dL、IgG 1892mg/dL、IgM 72mg/dL、IL-2R 405U/mL、ANA 640倍 (discrete speckled pattern)、抗dsDNA抗体 11U/mL、抗U1RNP抗体 陰性、抗SSA/Ro抗体 16倍、SSB/La抗体 陰性、抗セントロメア抗体 126U/mL、抗Scl-70抗体 陰性、抗RNAポリメラーゼIII抗体 陰性、抗ミトコンドリアM2抗体 陽性7.8、RF 陰性、PR3-ANCA 陰性、MPO-ANCA 陰性

[尿検査] 蛋白(ー)、潜血(ー)

心電図：洞調律、心拍数 57回/分、軸正常、Ⅲ・aVF・V1-3に陰性T波(図1)

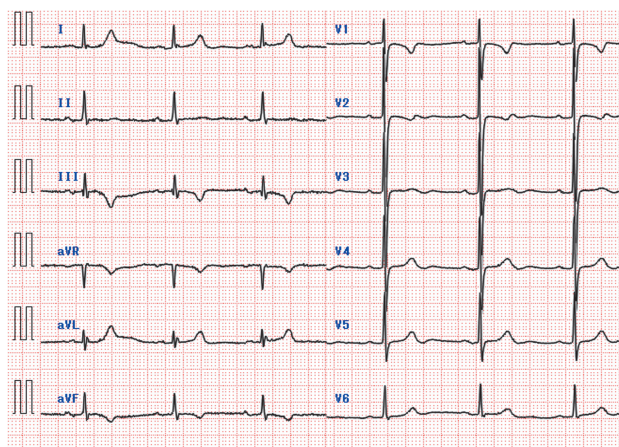


図1. 入院時心電図

洞調律、心拍数 57回/分、軸正常、Ⅲ・aVF・V1-3に陰性T波。

心エコー検査：EF77.1%、三尖弁流出速度 (TR maxV) 3.55m/s、三尖弁圧較差 (TRPG) 50.4mmHg

呼吸機能検査：%VC75%、FEV1.0% 84.7%、%DLco 13.2%

胸部X線像：心胸郭比 51%、左CPA dull、左第2弓と右第2弓の突出あり(図2)。

胸部HRCT：肺動静脈内に血栓症なし、肺気腫なし、間質性陰影なし。

臨床経過：口腔内乾燥と抗SS-A抗体陽性からSSを疑い、唾液分泌試験を行ったところ、ガムテスト 2.8mL、サクソテスト 0.83gと低下がみられた。また小唾液腺生検では導管周囲の50個以上のリンパ球浸潤 (focus score 3) を認め、1999年の厚生省改訂診断基準よりSSの診断に至った(図3)。抗セントロメア抗体陽性であったが皮膚硬化を含めた強皮症を示唆する所見はなく、全身性強皮症には分類されなかった。肺高血圧症に関しては、検査結果からニース分類¹⁾における左心性疾患や肺疾患および低酸素に伴う肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) など是否定的であり、SSに伴うPAHと診断した。治療としてプレドニゾロン (PSL) 40mg (0.8mg/kg) とIVCY 500mg/回の投与を開始した。治療開始から2週間後に行った心エコー検査でTRPGは

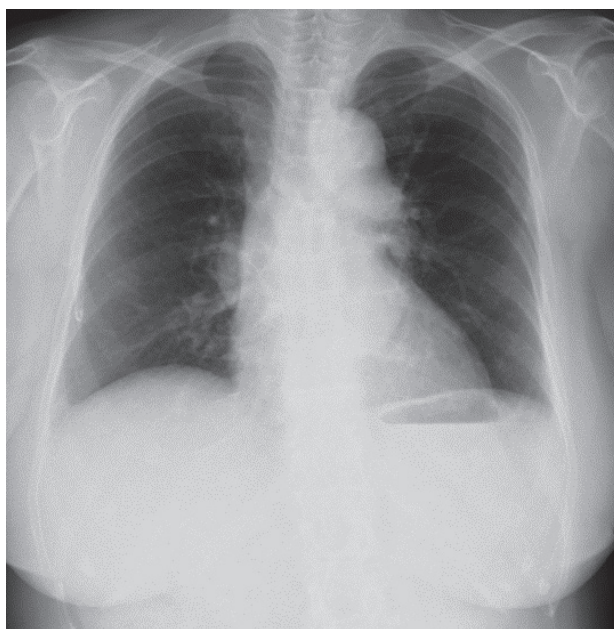


図2. 入院時胸部X線像

心胸郭比 51%、左CPA dull、左第2弓と右第2弓の突出あり。

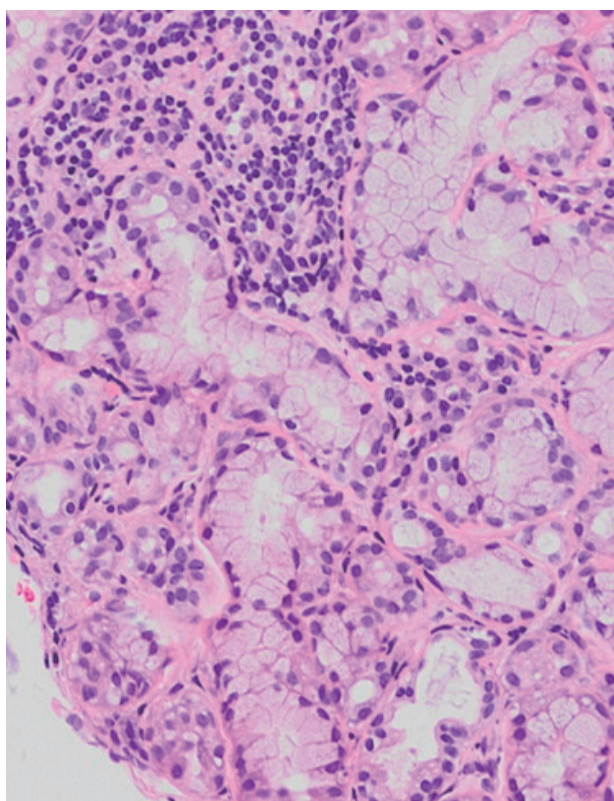


図3. 小唾液腺生検

導管周囲の50個以上のリンパ球浸潤あり。

50.4mmHgから14.2mmHgに低下し、RHCではmeanPAPは40mmHgから27mmHgまで低下し、いずれも改善していた。肺血管拡張薬の追加は行わず、経過良好のため第34病日に退院した。その後、2年間は肺高血圧症の悪化なく経過している。

考 察

結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (CTD-PAH) は、欧米では全身性強皮症に伴う PAH (SSc-PAH) が最も多いが²⁾、本邦では SSc、全身性エリテマトーデス (SLE)、混合性結合組織病 (MCTD) の割合が全体の 90% 以上を占め、その割合はほぼ同等とされてきた。最近の本邦を含めたアジアの報告では、CTD-PAH のうち SLE-PAH が最も多く^{3, 4)}、中国のコホート研究では、SLE が 58.4 %、SSc が 26.3 %、pSS が 15.3 % を占め、pSS-PAH が主要な CTD-PAH の一つであることが分かってきている⁵⁾。CTD-PAH では多彩な臨床分類の肺高血圧症がみられ、PAH だけでなく肺静脈閉塞性疾患 (PVOD)、左心性疾患に伴うもの、間質性肺疾患などに伴う肺高血圧症、CTEPH、肺動脈炎に伴う肺高血圧症なども生じうる。また、これらの混合病態もしばしば認められる。

PAH の主な症状は労作性呼吸困難と非特異的であることから、診断まで時間を要することが多い。とくに pSS-PAH では診断に至るまで 1 年以上を要する例が 69% と大半を占める^{6, 7)}。これは pSS では呼吸困難が間質性肺疾患などの他の原因に寄与することが多く、PAH を想起することが少ないためと考えられる。pSS-PAH の臨床症状は重篤なことが多く、80% 以上の患者が NYHA 機能分類 III または IV を呈し、患者の半数近くが右心不全の所見を有するとされる⁶⁾。また pSS-PAH 患者は PAH のない pSS 患者と比較して Raynaud 現象、皮膚血管炎、間質性肺疾患が有意に多く、抗核抗体、抗 SSA 抗体、抗 U1RNP 抗体、リウマトイド因子、高ガンマグロブリン血症がより高頻度に認められるという⁶⁾。そのほか抗 SSB 抗体、抗 U1RNP 抗体、より若い発症年齢、角膜染色陽性が PAH の独立危険因子と同定した研究もある⁸⁾。本症例は抗核抗体、抗 SSA 抗体、高γグロブリン血症の傾向はあったものの、リウマトイド因子や抗 U1RNP 抗体等は陰性であり、Raynaud 現象や間質性肺疾患はみられず、既報に一致しない部分もあった。

また、本症例は抗セントロメア抗体と抗 SSA/Ro 抗体の double positive の SS であった。したがって、抗セントロメア抗体単独陽性 SS に合併した PAH と double positive SS に合併した PAH の違いが興味を引く点である。既報において、double positive SS の 16 例中 1 例に PAH が合併したとの報告はあるが詳細な記述はなかった⁹⁾。Kyono M らの報告で、double positive SS が 8 年後に肺静脈閉塞症による PAH を発症し、さらに皮膚硬化の新出もあり新たに強皮症と診断された症例は存在した¹⁰⁾。さらには、抗セントロメア抗体単独陽性 SS に合併した PAH と抗セントロメア抗体陽性 SSc に合併した PAH を Bournia VK らが報告しており、抗セントロメア抗体単独陽性 SS の 20 例中 2 例に PAH、抗セントロメア抗体陽性 SSc の 51 例中 10 例に PAH を合併しており、有

意差はついていなかったが後者の方が多かった¹¹⁾。

CTD-PAH の治療や支持療法は特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension ; IPAH) / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (heritable pulmonary arterial hypertension ; HPAH) の治療指針に準じて行われるが、CTD-PAH に特有な点として、SLE や MCTD、SS に伴う PAH では免疫抑制療法が有効であり基本治療とされる。統一されたレジメンはないが、中等量以上のステロイドとシクロホスファミド (CYC) が有効とされ多く使用されている¹²⁻¹⁴⁾。肺血管拡張薬に関しては、IPAH/HPAH と同様に有効例がある一方で¹⁵⁻¹⁷⁾、基礎疾患や複合的な病態の程度により治療反応性が大きく異なる可能性があり、むしろ肺うっ血や低酸素血症が悪化する報告もある¹⁸⁾。CTD-PAH においては個々の病態に応じた治療選択が望まれる。CTD-PAH における治療の有用性の予測因子として、心係数が維持されていること、NYHA/WHO 分類 I / II 度、PAH の発症早期があげられる¹³⁾。発症早期の段階で診断するためには、PAH を来しうるこれらの疾患では経胸壁心エコー検査によるスクリーニングが重要とされる。

pSS-PAH の治療に関しては、CYC やメトトレキサート、レフルノミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキンなどの免疫抑制剤の使用報告があり^{7, 19-21)}、ほぼ全例でステロイドが使用されていた^{7, 19)}。そのうち、コホート研究や症例対照研究においては、過半数の症例が CYC を使用し、免疫抑制剤の使用により肺高血圧症の治療目標の達成¹⁶⁾や生存率の向上に寄与したと報告していた²²⁾。CYC は pSS に対する代表的な免疫抑制剤でもあり、肺・腎・中枢神経病変などの腺外病変への有用性も知られる²³⁾。本症例では、pSS-PAH への有効性と pSS の病態コントロールという両者からステロイドと IVCY の併用療法を選択し、良好な結果が得られた。また 87 歳と高齢であるため IVCY の副作用が懸念されるが、当施設では Euro-Lupus Nephritis Trial に則り IVCY は 500mg/body/回で行い²⁴⁾、一回投与量を少なくしている。このため副作用が出現した症例はほぼ無く、当患者も 4 週あけた計 2 回の投与でも安全に施行できている。SSc-PAH に比して pSS-PAH にステロイドや免疫抑制剤が奏効する理由として、病理所見を比較した場合、SSc-PAH では細胞成分に乏しい線維化と中心性の肺動脈の内腔狭窄が見られる一方で、pSS-PAH では肺動脈の平滑筋、血管内皮の増殖や炎症細胞浸潤がメインであるためと考える²⁵⁾。

近年の pSS-PAH 患者の症例対照研究では 3 年生存率は 88.8% であり⁶⁾、CTD-PAH で最も予後不良である SSc-PAH の 3 年生存率は 52% とする既報²⁶⁾と比較すると予後は比較的良好といえる。別の報告でも同様に pSS-PAH の生存率は SSc-PAH より良い一方で、SLE-PAH より予後が不良⁵⁾であり、認識を高める必要があ

ると指摘している。pSS-PAHにおける死亡の予測因子として、症例対照研究において心係数、肺血管抵抗、ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) がリスク因子として同定され、これらの改善によって長期予後が改善する可能性も示された⁸⁾。また、別の研究では、pSS発症からPAH発症までの経過がより長いことと、心係数 <2 (l/min/m²) が死亡の予測因子と同定された²²⁾。

今回我々は、抗セントロメア抗体及び抗SSA/Ro抗体陽性のpSSに合併したPAHに対して、ステロイドとIVCYの併用療法が著効した症例を経験した。本症例と同様に原因不明の呼吸困難を伴うpSS患者においては、CTD-PAHの可能性も考慮し、速やかにPAHを検索し、早期の免疫抑制剤による治療介入をすべきである。

利益相反

著者全員は、本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

参考文献

- 1) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016; 37: 67-119.
- 2) Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. Chest 2010; 138: 1383-1394.
- 3) Chung WJ, Park YB, Jeon CH, et al. Baseline characteristics of the Korean registry of pulmonary arterial hypertension. J Korean Med Sci 2015; 30: 1429-38.
- 4) Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, et al. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort. Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 1846-54.
- 5) Zhao J, Wang Q, Liu Y, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: a cohort study in China. Int J Cardiol 2017; 236: 432-437.
- 6) Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2007; 86: 299-315.
- 7) Yan S, Li M, Wang H, et al. Characteristics and risk factors of pulmonary arterial hypertension in patients with primary Sjögren's syndrome. Int J Rheum Dis 2018; 21: 1068-1075.
- 8) Wang J, Li M, Wang Q, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: a multicentre cohort study from China. Eur Respir J 2020; 56: 1902157. doi: 10.1183/13993003.02157-2019. Print 2020 Nov.
- 9) Suzuki Y, Fujii H, Nomura H, et al. Impact of double positive for anti-centromere and anti-SS-a/Ro antibodies on clinicopathological characteristics of primary Sjögren's syndrome: a retrospective cohort study. Mod Rheumatol 2018; 28: 872-878.
- 10) Kyono M, Okamoto M, Sakamoto S, et al. A case report, a case who developed limited cutaneous scleroderma and pulmonary hypertension 8 years after diagnosis of anti-centromere antibody-positive Sjögren syndrome. Mod Rheumatol Case Rep 2020; 4: 248-252.
- 11) Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis. Arthritis Res Ther 2010; 12: R47. doi: 10.1186/ar2958. Epub 2010 Mar 13. PMID: 20302639
- 12) Kato M, Kataoka H, Odani T, et al. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literature review. Lupus 2011; 20: 1047-56.
- 13) Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus - and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty - three cases. Arthritis Rheum 2008; 58: 521-31.
- 14) Miyamichi-yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Circ J 2011; 75: 2668-74.
- 15) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. Ann Intern

- Med 2000; 132: 425–34.
- 16) Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, et al. Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 1211–20.
 - 17) Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834–44.
 - 18) Shirai Y, Kuwana M. Complex pathophysiology of pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: potential unfavorable effects of vasodilators. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2017; 2: 92–99.
 - 19) Liu Z, Wang J, Lai J, et al. Is it possible to apply the treat-to-target strategy in primary Sjögren's syndrome-associated pulmonary arterial hypertension? *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2989–2998.
 - 20) Quartuccio L. Risk of thrombosis in Sjögren syndrome: the open question of endothelial function immune-mediated dysregulation. *J Rheumatol* 2017; 44: 1106–1108.
 - 21) Depascale R, Del Frate G, Gasparotto M, et al. Diagnosis and management of lung involvement in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021; 13: 1759720X211040696. doi: 10.1177/1759720X211040696. eCollection 2021.
 - 22) Liu Z, Yang X, Tian Z, et al. The prognosis of pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: a cohort study. *Lupus* 2018; 27: 1072–1080.
 - 23) Shi JH, Liu HR, Xu WB, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration* 2009; 78: 377–386.
 - 24) Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121–31.
 - 25) Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009; 34: 371–9.
 - 26) Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration*, 2009, 78.4: 377–386. and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2412–23.